

学校编码：10384

分类号_____密级_____

学 号：20520140153918

UDC_____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

铑中心手性 Lewis 酸在可见光诱导
不对称催化中的应用

Visible-Light-Induced Asymmetric Catalysis with
Chiral-at-Rhodium Lewis Acids

指导教师姓名： Eric Meggers 教授

龚磊 副教授

专业名称： 有机化学

论文提交日期： 2018 年 1 月

论文答辩时间： 2017 年 12 月

学位授予日期： 2017 年 12 月

答辩委员会主席：

评 阅 人：

2017 年 12 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

本人声明该学位论文不存在剽窃、抄袭等学术不端行为,并愿意承担因学术不端行为所带来的一切后果和法律责任。

声明人 (签名):

指导教师 (签名):

2017 年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

2017 年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

目录

摘要.....	V
Abstract.....	VII
第一章 绪论	1
1.1 可见光诱导的有机小分子不对称催化	3
1.1.1 可见光氧化还原/手性有机小分子共催化体系.....	3
1.1.2 可见光直接激发的手性有机小分子催化.....	10
1.2 可见光诱导的过渡金属不对称催化	14
1.2.1 可见光诱导的配体手性 Lewis 酸催化.....	14
1.2.2 可见光氧化还原/过渡金属催化的不对称偶联反应.....	18
1.2.3 可见光氧化还原/金属中心手性 Lewis 酸催化.....	21
1.3 总结	28
1.4 参考文献	30
第二章 可见光诱导的铈中心手性 Lewis 酸催化 C(sp³)-H 键间的不对称脱氢偶联反应	41
2.1 前言	41
2.2 研究思路	43
2.3 铈(铈)中心手性 Lewis 酸的合成	44
2.4 条件优化	47
2.5 底物拓展	49
2.6 机理研究	51
2.7 本章小结	55
2.8 实验部分	56
2.9 参考文献	83
第三章 可见光诱导的铈中心手性 Lewis 催化烯醇间的不对称氧化偶联反应	87
3.1 前言	87
3.2 研究思路	89
3.3 条件优化	91
3.4 底物拓展	94
3.5 机理研究	95
3.5.1 反应副产物的分离与鉴定.....	96
3.5.2 自由基捕获实验.....	96
3.5.3 铈烯醇和酮式中间体反应活性的考察.....	97
3.5.4 氧化电势和 Stern-Volmer	99

3.5.5 反应机理.....	100
3.6 本章小结	102
3.7 实验部分	103
3.8 参考文献	142
第四章 铈中心手性 Lewis 酸协同 PCET 对远程惰性 C(sp³)-H 键的不	
对称烷基化反应	146
4.1 前言	146
4.2 研究思路	149
4.3 条件优化	151
4.4 底物拓展	152
4.5 机理研究	155
4.5.1 控制实验.....	155
4.5.2 酰胺 δ 碳自由基捕获实验.....	155
4.5.3 UV/Vis 吸收光谱	156
4.5.4 反应机理.....	157
4.6 本章小结	160
4.7 实验部分	161
4.8 参考文献	207
第五章 总结与展望	213
5.1 工作总结	213
5.2 工作展望	215
附录一 博士期间发表的学术论文.....	218
附录二 缩略语与符号简表.....	219
致谢.....	222

Content

Abstract in Chinese	V
Abstract in English	VII
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Visible-Light-Induced Asymmetric Organocatalysis	3
1.1.1 Merging Asymmetric Organocatalysis with Photoredox Catalysis	3
1.1.2 Visible-Light-Activated Chiral Organocatalysis	10
1.2 Asymmetric Transition Metal Photoredox Catalysis	14
1.2.1 Photoredox Catalysis with Chiral-Ligand-Based Lewis Acid	14
1.2.2 Asymmetric Cross-Coupling Reactions by Merging Photoredox with Transition Metal Catalysis	18
1.2.3 Photoredox Catalysis with Chiral-at-Metal Lewis Acid	21
1.3 Conclusion	28
1.4 Reference	30
Chapter 2 Aerobic Asymmetric Dehydrogenative Cross-Coupling Between Two C(sp³)-H Groups Catalyzed by a Chiral-at-Metal Rhodium Complex	41
2.1 Introduction	41
2.2 Research Proposal	43
2.3 Catalysts Synthesis	44
2.4 Optimization of Conditions	47
2.5 Expansion of Substrate Scope	49
2.6 Mechanistic Investigations	51
2.7 Conclusion	55
2.8 Experimental Section	56
2.9 Reference	83
Chapter 3 Enantioselective Cross-Coupling of Ketones with Silyl Enolates <i>via</i> Photoinduced Aerobic Oxidation Catalyzed by a Single Rhodium Complex	87
3.1 Introduction	87
3.2 Research Proposal	89
3.3 Optimization of Conditions	91
3.4 Expansion of Substrate Scope	94
3.5 Mechanistic Investigations	95

3.5.1 Isolation and Identification of the Side Product	96
3.5.2 Radical Trapping Experiments	96
3.5.3 Evaluation of Catalytic Activatis of the Rhodium Complexs.....	97
3.5.4 Oxidant Potential and Stern-Volmer	99
3.5.5 Mechanism.....	100
3.6 Conclusion	102
3.7 Experimental Section	103
3.8 Reference	142
Chapter 4 Asymmetric Alkylation of Remote C(sp³)-H Bonds by Combining Proton-Coupled Electron Transfer with Chiral Lewis Acid Catalysis	146
4.1 Introduction	146
4.2 Research Proposal	149
4.3 Optimization of Conditions	151
4.4 Expansion of Substrate Scope	152
4.5 Mechanistic Investigations	155
4.5.1 Control Experiments	155
4.5.2 Carbon Radical Trapping of Amide	155
4.5.3 UV/Vis	156
4.5.4 Mechanism Studies	157
4.6 Conclusion	160
4.7 Experimental Section	161
4.8 Reference	207
Chapter 5 Summary and Outlook	213
5.1 Conclusion	213
5.2 Outlook	215
Publications	218
Appendix List of Abbreviations and Symbols	219
Acknowledgments	222

摘要

可见光催化作为一种新兴的有机反应模式，具有条件温和、绿色安全、可用于惰性碳-碳及碳-杂键的切断和重组等特点，将其与不对称催化相结合，能为手性有机分子的合成提供绿色、高效的策略。然而，相比于传统不对称合成，可见光诱导的不对称催化反应中涉及自由基、自由基离子和激发态有机分子等高活性中间体的形成，控制其立体选择性转化是极具挑战性的，具有重要理论和合成应用研究意义。

本论文以课题组原创的新型铈中心手性 Lewis 酸（手性仅存在于金属中心，配体无手性）为催化剂，结合其结构和性能上的特点——特殊手性源、刚性结构、潜在的可见光吸收与激发性能，探索其在可见光诱导不对称催化中的应用。本论文成功地将铈中心手性 Lewis 酸用于可见光诱导的不对称脱氢偶联、不对称氧化偶联和远程惰性 C(sp³)-H 键的不对称烷基化反应中，充分展现了其高效手性控制能力、Lewis 酸催化和可见光催化活性，以及在复杂体系中与其它催化剂、添加剂之间的良好兼容性。

第一章综述了近十年来可见光诱导不对称催化领域的研究进展。

第二章阐述了铈（铈）中心手性 Lewis 酸的合成方法，并以氧气为氧化剂，铈中心手性 Lewis 酸为催化剂，实现了可见光诱导 2-酰基化合物与三级胺之间两个 C(sp³)-H 键的不对称脱氢偶联，反应具有良好的对映选择性和底物普适性。机理研究证明：铈手性中心能同时实现 Lewis 酸活化、手性控制及可见光氧化还原活化功能；激发态的铈酮式配合物作为弱氧化剂诱导了三级胺的单电子氧化，这也是铈中心手性配合物作为可见光催化剂的首次报道。

第三章中，将铈中心手性 Lewis 酸应用于可见光催化 2-酰基咪唑与烯醇硅醚间的不对称氧化偶联反应，构建了具有潜在生物活性的手性 2-芳基-1,4-二羰基化合物。通过控制实验、氧化电势和 Stern-Volmer 等详细机理研究实验发现：可见光激发态的铈酮式配合物将低氧化电势的铈烯醇式配合物单电子氧化，生成铈配位的 α -羰基自由基；铈中心手性 Lewis 酸能配位稳定化该自由基并控制其对映选择性转化。

第四章中，结合可见光催化的 PCET 活化、1,5-氢迁移和铈中心手性 Lewis 酸催化，实现了酰胺碳链惰性 δ -C(sp³)-H 键的不对称烷基化反应。通过机理论证，

得出了以不对称碳-碳自由基偶联为主的反应机理。本部分工作证明：铈中心手性 Lewis 酸在生成和配位稳定铈烯醇式自由基，以及控制其对映选择性转化中起了关键作用；并且展现了其在复杂体系中良好的兼容性。

本论文有望为新型双功能手性光催化剂的设计与合成，以及发展高效、绿色不对称合成策略的研究提供新思路。

关键词：可见光催化；不对称催化；铈中心手性 Lewis 酸；不对称脱氢偶联；不对称氧化偶联；PCET；远程 C(sp³)-H 键活化

Abstract

Interfacing visible light activated photochemistry with asymmetric catalysis therefore provides new opportunities for the efficient and green synthesis of non-racemic chiral molecules. However, the high reactivity of photoexcited substrates, intermediate radical ions or radicals, and the low activation barriers for follow-up reactions provide significant hurdles for the development of efficient transformations that under stereochemical control. Here we show that a chiral-at-rhodium complex can serve as a sensitizer for photoredox catalysis and at the same time provide very effective asymmetric induction for the enantioselective catalysis. The metal centre of this novel asymmetric photoredox catalyst could simultaneously serves as the exclusive source of chirality, catalytically active Lewis acid centre, and photoredox centre.

In Chapter 1, progress in visible-light-induced asymmetric catalysis over the past decade is briefly summarized.

In Chapter 2, synthetic methods of the chiral-at-rhodium/iridium Lewis acid are described first. Then, we demonstrate how the chiral-at-metal rhodium complex was applied to the aerobic catalytic asymmetric dehydrogenative cross-coupling between two C(sp³)-H groups. Mechanistic studies confirm that the chiral-at-metal rhodium complex is capable of forming the visible-light-active rhodium-ketone intermediate in addition to control the stereochemistry during the catalytic process. The light activated rhodium-ketone intermediate could serve as a weak photo-oxidant and induce a single electron oxidation of tertiary amine. This work represents the first example of photoredox reaction catalyzed by rhodium complex.

In Chapter 3, we demonstrate that the chiral-at-rhodium Lewis acid could efficiently catalyze the enantioselective cross-coupling of ketones with aryl silyl enolates under photo-induced aerobic oxidation conditions. A variety of 1,4-dicarbonyl compounds with potential biological activities could be obtained.

In Chapter 4, the visible-light-induced stereo-selective alkylation of remote, unactivated C(sp³)-H bonds is developed by using the chiral-at-rhodium Lewis acid

and photosensitizer as the dual catalysis system. The process involves visible-light-induced proton-coupled electron transfer (PCET), 1,5-hydrogen atom transfer (1,5-HAT), and chiral Lewis acid catalysis. A carbon radical-radical coupling mechanism has been proposed. As a potentially useful approach for selective functionalization of inert C(sp³)-H bonds, the method further demonstrates that the chiral-at-rhodium Lewis acid is well compatible with other catalysts and additives in the complicated system.

The works in this thesis is supposed to provide a new insight in design of novel visible-light-induced asymmetric catalysts and development of highly efficient photoactivated asymmetric catalysis.

Key words: visible light photocatalysis; asymmetric catalysis; chiral-at-rhodium Lewis acid; asymmetric dehydrogenative cross-coupling; oxidative coupling; PCET; remote C(sp³)-H activation

第一章 绪论

可见光催化在污水降解^[1]、二氧化碳还原^[2]以及新型太阳能材料研究^[3]中已有广泛的应用。然而,将其应用于有机合成却是近十年才兴起的。有机化学家们发现钌和铱的多吡啶配合物及部分有机染料分子具有可见光吸收和激发的特征,能够将光能转化为化学能,而受到可见光激发的金属配合物或有机染料分子能够通过单电子转移 (SET) 或能量转移 (ET) 的形式活化反应底物,将其转化为高活性自由基、自由基离子或激发态分子,进而参与后续反应^[4]。与传统催化或合成反应相比,可见光致化学反应具有条件温和、操作方便、绿色安全等特点,可用于惰性碳-碳及碳-杂键的切断和重组,为有机催化与合成化学提供了有效策略^[5]。

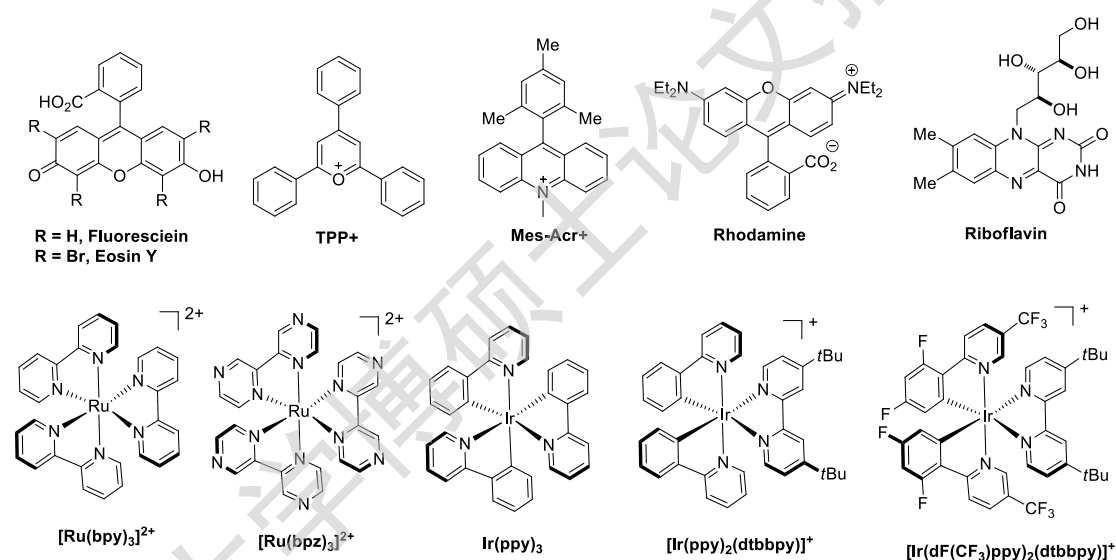


图 1.1 几种代表性光氧化还原催化剂

与传统紫外光致有机反应相比,可见光作为一种来源丰富、环境友好的清洁能源,不存在对反应底物的降解和特殊设备的要求等问题^[6],太阳光、LED 灯或家用节能灯 (CFL) 等可作为光子的来源。而且,由于大部分的有机分子在可见光区 (400-700 nm) 都没有光吸收,使得可见光可以选择性激发光敏剂 (光催化剂)。根据作用机理的不同,可见光催化剂一般可分为四类^[4]: 1) 光氧化还原催化 (photoredox); 2) 能量转移 (energy transfer) 催化; 3) 对有机金属化合物或有机催化中间体的直接光激发 (direct photoinduced); 4) 光诱导的原子转移 (photoinduced atom transfer)。其中,在光氧化还原催化循环中,激发态的光敏

剂可作为比基态更强的氧化剂或还原剂，参与和底物分子间的单电子转移，再经过还原或氧化淬灭后重新回到基态（图 1.2a）。这种氧化还原中性的二次电子转移催化循环，是传统有机反应难以达到的。

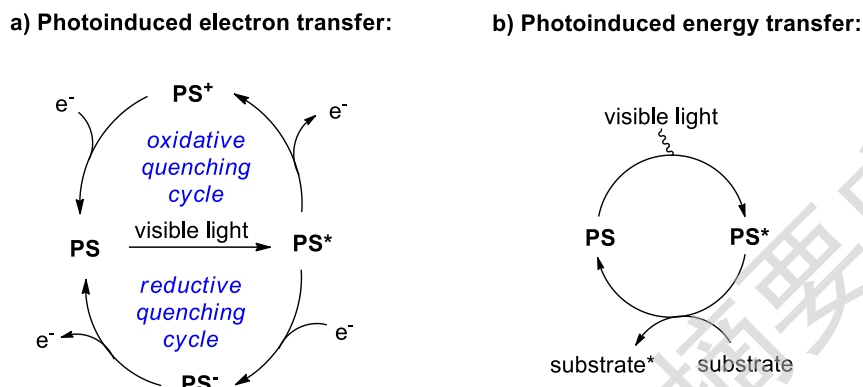


图 1.2 光敏剂 (PS) 参予的电子转移及能量转移过程

虽然，可见光催化在有机合成中已经取得了一系列重要进展，但由于反应过程中涉及自由基、自由基离子或激发态的有机分子等高活性中间体，控制其在反应中的立体选择性，发展可见光致的不对称催化仍然是极具挑战性的问题^[7]。在有限的文献报道中，能成功实现可见光致不对称催化的策略主要有：1) 可见光催化结合有机或过渡金属不对称催化的共催化模式^[8-11]。在这种模式下，激发态的光敏剂通过单电子转移或能量转移活化反应底物，手性催化剂则控制高活性中间体的对映选择性转化；2) 手性亚胺离子、手性烯胺或某些瞬态的电子给体受体 (EDA) 混合物可直接吸收可见光，进而引发分子间的单电子转移，并实现活性中间体的对映选择性转化；3) 具有光活性的手性有机-铜催化中间体能吸收可见光变成激发态，进而完成手性过渡金属催化；4) 某些双功能手性催化剂同时实现光活化和不对称催化的功能（图 1.3）^[12-14]。

可见光催化和不对称催化的有机结合，为手性化合物的高效、绿色合成提供了新的机遇，丰富了手性 C-C 键、C-X (O, N, S, Cl) 键的形成方法，为新的反应途径和机理的发展提供了策略^[4,8]，是传统过渡金属和有机小分子手性催化的重要补充。此外，有机合成化学家也开始探索可见光催化在天然产物及生物活性药物分子合成中的应用。例如，Merck 公司和 Knowles 等人利用可见光催化结合流动合成技术，实现以 20 g/h 的速度合成丙肝病毒抑制剂的前药中间体^[4h,15]。

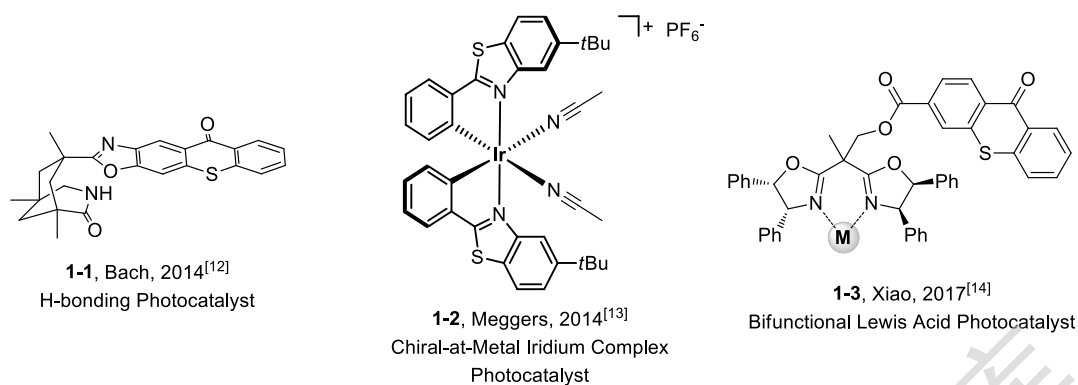


图 1.3 代表性双功能手性光催化剂

本章将围绕着近十年来在可见光诱导不对称催化方面的研究进展展开讨论。

1.1 可见光诱导的有机小分子不对称催化

可见光氧化还原催化作为新型、高效的有机反应方式，能与手性有机小分子催化相结合，特别是与手性亚胺催化^[16-28]、手性卡宾催化^[29]、手性氢键催化^[30]以及手性 Brønsted 酸催化^[31-32]等具有良好的兼容性。

1.1.1 可见光氧化还原/手性有机小分子共催化体系

2008 年，MacMillan 课题组首次结合光氧化还原催化和手性二级胺咪唑啉酮的烯胺催化，实现了醛的不对称 α -烷基化反应（图 1.4）^[16]。一方面，醛和手性二级胺原位缩合生成亲核性手性亚胺中间体 **1-9**；另一方面，缺电子的 α -溴代烷 **1-5** 被光催化剂 Ru^{I} 单电子还原，生成亲电性烷基自由基 **1-7**，进而与手性烯胺的富电子双键发生对映选择性加成，得到 α -胺基自由基 **1-10**。之后，中间体 **1-10** 被激发态的光催化剂 $^*\text{Ru}^{\text{II}}$ 单电子氧化，生成亚胺正离子 **1-11**，随后水解生成产物 **1-6**，从而完成整个催化循环。后来，Zeitler^[17]，König^[18]和 Pericàs^[19]等人发现部分有机染料分子（如 Eosin Y）和无机半导体（如 PbBiO_2Br ）均能作为可见光光敏剂，能有效协同手性烯胺催化，实现醛的不对称 α -烷基化反应。

此外，MacMillan 课题组进一步拓展了该协同催化策略的相关应用，先后实现了醛的不对称 α -三氟甲基化^[20]、不对称 α -苄基化^[21]、不对称 α -氨基化^[22]和不对称 α -氰基烷基化^[23]反应。这些工作充分证明了光氧化还原催化和手性烯胺催化协同作用的有效性。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库